

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 21.09.01.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 28.03.03 Bulletin 03/13.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : CHIRALSEP Société anonyme — FR.

⑦2 Inventeur(s) : DUVAL RAPHAEL et LEVEQUE
HUBERT.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

⑤4 RESEAU POLYMERE TRIDIMENSIONNEL RETICULE, SON PROCEDE DE PREPARATION, MATERIAU
SUPPORT COMPORTANT CE RESEAU ET LEURS UTILISATIONS.

⑤7 La présente invention concerne un réseau polymère
tridimensionnel, optiquement actif, réticulé, constitué par
des unités homochirales d'un premier sélecteur et par des
unités homochirales d'au moins un second sélecteur de
structure différente du premier sélecteur, les unités homo-
chirales du premier sélecteur étant au moins trifonctionnel-
les et les unités homochirales du second sélecteur étant au
moins bifonctionnelles, les unités homochirales étant re-
liées chimiquement entre elles, à l'exclusion du réseau po-
lymère tridimensionnel réticulé obtenu par amination
réductrice du chitosane et de la 2, 3-dialdéhydo- β -cyclodex-
trine.

FR 2 829 947 - A1

BEST AVAILABLE COPY



RESEAU POLYMERES TRIDIMENSIONNEL RETICULE, SON PROCEDE DE
PREPARATION, MATERIAU SUPPORT COMPORTANT CE RESEAU ET LEURS
UTILISATIONS

5 La présente invention a pour objet des réseaux polymères tridimensionnels réticulés, leur procédé de préparation, ainsi que des matériaux supports optiquement actifs contenant lesdits réseaux polymères tridimensionnels.

10 L'invention concerne également l'utilisation de ces réseaux polymères tridimensionnels réticulés ainsi que les supports optiquement actifs pour l'enrichissement optique de molécules chirales et plus particulièrement pour la séparation d'énantiomères par chromatographie en mode
15 liquide, supercritique, gazeux ou gaz/liquide.

 Lorsqu'ils sont mis en œuvre dans un procédé chromatographique, les supports de l'invention constituent des phases stationnaires homochirales ou "PSC" et la technique utilisée est alors appelée chromatographie
20 chirale ou énantiosélective.

 La chromatographie chirale ou énantiosélective a connu un essor considérable pendant les vingt dernières années, à la fois pour des applications en matière d'analyse, mais également pour la préparation industrielle
25 de molécules pharmaceutiques homochirales.

 En effet, depuis la tragédie de la Thalidomide dans les années 1960, les Autorités de Santé des pays industrialisés ont peu à peu imposé des contraintes réglementaires aux industriels de la pharmacie, qui doivent
30 désormais étayer leur dossier d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments, de données pharmacologiques et toxicologiques comparées pour chaque molécule

homochirale ou énantiomère, présente dans le futur médicament.

Parmi les différentes phases stationnaires homochirales ou PSC ayant fait l'objet de développements
5 industriels, afin de produire des molécules homochirales par résolution chromatographique préparative, les sélecteurs polymériques à base de dérivés homopolymères de cellulose (EP 0147 804) ou à base de polymères ayant un atome de carbone asymétrique dans la chaîne principale (EP
10 0 155 637 B2) ont jusqu'alors constitué la technologie la plus répandue.

D'autres sélecteurs ont également fait l'objet de développements importants à l'échelle industrielle, comme des polymères optiquement actifs réticulés en réseau et
15 liés chimiquement à un support ((PCT/SE 93/01050) ou également réticulés mais pas obligatoirement liés chimiquement à un support (FR 98/11376, FR 98/11377, USP 6,042,723, EP 0899272 A1, EP 0864586A2, WO 96/27615, WO 97/04011).

20 Un hydrogel de chitosane et de 2,3-dialdéhydo- β -cyclodextrine a également été décrit dans Chemical Reviews, 1998, Vol.98, n°5 page 1780.

Cependant il existe un réel besoin en de nouveaux supports optiquement actifs susceptibles de permettre la
25 séparation de molécules présentant diverses structures chimiques et présentant des capacités d'enrichissement et de séparation d'énantiomères supérieures à celles connues et décrites jusqu'alors, cette capacité étant mesurée par le facteur de sélectivité α en chromatographie.

30 A la suite de recherches longues et approfondies la Société Déposante a trouvé que ces objectifs étaient atteints grâce à des matériaux supports optiquement actifs

contenant un réseau polymère tridimensionnel optiquement actif, réticulé, conforme à l'invention.

L'invention porte donc sur un réseau polymère tridimensionnel, optiquement actif, réticulé, constitué par
5 des unités homochirales d'un premier sélecteur et par des unités homochirales d'au moins un second sélecteur de structure différente du premier sélecteur, les unités homochirales du premier sélecteur étant au moins trifonctionnelles et les unités homochirales du second
10 sélecteur étant au moins bifonctionnelles,

les unités homochirales étant reliées chimiquement entre elles,

à l'exclusion du réseau polymère tridimensionnel réticulé obtenu par amination réductrice du chitosane et de
15 la 2,3-dialdéhydo- β -cyclodextrine.

Une "unité homochirale" représente un composé monomère, oligomère ou polymère qui est homochiral.

Une "unité homochirale au moins bifonctionnelle" est une unité homochirale comportant au moins deux fonctions
20 copolymérisables ou capables de se réticuler.

De la même manière, une "unité homochirale au moins trifonctionnelle" est une unité homochirale comportant au moins trois fonctions copolymérisables ou capables de se réticuler.

25 Les fonctions copolymérisables ou capables de se réticuler sont notamment des groupes hydroxyles primaires, secondaires ou tertiaires, des groupes amines primaires ou secondaires, des groupes sulfhydryles, des doubles liaisons éthyléniques ou des groupes aldéhydes.

30 Dans la présente demande, on entend par "les unités homochirales étant reliées entre elles" le fait que les différentes unités homochirales sont reliées entre elles

par des liaisons résultant d'une copolymérisation ou d'une réticulation éventuellement à l'aide d'un agent de réticulation non chirale au moins bifonctionnel.

Les oligomères ou polymères sont d'origine naturelle
5 (polysaccharides, protéines, ADN...) ou sont obtenus par homopolymérisation d'un même monomère homochiral. Ils peuvent être également obtenus par copolymérisation de deux monomères homochiraux de structure chimique différente. On obtient alors des hétéropolymères optiquement actifs.

10 Les homopolymères ou hétéropolymères optiquement actifs sont constitués d'au moins 11 unités homochirales (Nomenclature et Terminologie en Chimie Organique, septembre 1996, Techniques de l'Ingénieur, 249, rue de Crimée, 75019 PARIS) et leurs oligomères afférents sont
15 constitués de 1 à 10 unités homochirales, identiques pour les homopolymères et les homooligomères et différentes pour les hétéropolymères et les hétérooligomères.

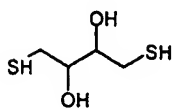
A titre d'exemple, une β -cyclodextrine ou cyclomaltoheptaose, est un oligosaccharide cyclique
20 (Chemical Reviews, 1998, vol. 98, n°5, p1745) et donc un homooligomère.

C'est un sélecteur chirale très utilisé dans la synthèse de phases stationnaires chirales pour chromatographie. Il peut être mono- et polyfonctionnel
25 étant donné que la molécule de cyclodextrine comporte 21 fonctions alcool primaire et secondaire. En tant que telle la β -cyclodextrine possède un pouvoir rotatoire parfaitement défini et est optiquement active.

Conformément à l'invention, les unités homochirales
30 bi- ou tri-fonctionnelles du premier et/ou du second sélecteur sont choisies dans le groupe comprenant notamment le (R,R)-dithiothréitol (DTT), l'acide tartrique ou ses

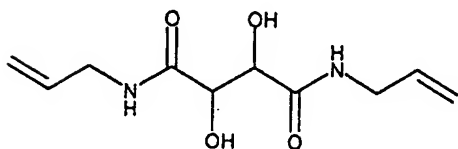
dérivés, tels que le N,N'-diallyltartramide (DAT), le
 ditertio-butylbenzoyldiallyltartramide (DBBDAT), le
 diacétyldiallyltartramide (DADAT), la cyclodextrine, en
 particulier la β -cyclodextrine, ou ses dérivés tels que la
 5 tétrakis-6-O-(4-allyloxyphénylcarbamate)tris-6-O-(3,5-
 diméthylphényl carbamate)-heptakis- 2,3-O-di-(3,5-
 diméthylphényl carbamate)- β -cyclodextrine (T(AOPC-DMPC), la
 cellulose ou ses dérivés tels que la cellulose [6-(4-
 allyloxyphényl)uréthane, tris-2,3,6[3,5-diméthylphényl)-
 10 uréthane] (L(AOPC-DMPC)), le chitosan ou ses dérivés.

Les formules développées de certaines de ces unités
 homochirales bi- ou tri-fonctionnelles sont données ci-
 après:



DDT : (-)-1,4-DITHIO-L-THREITOL ou: (2R,3R)-1,4-dimercapto-2,3 butanediol

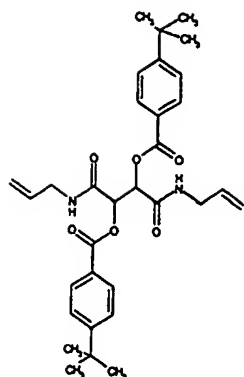
15



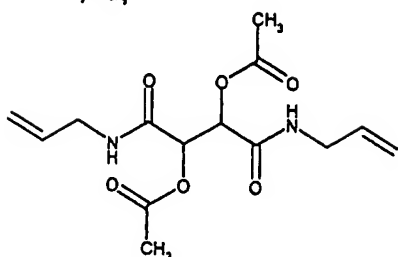
DAT : (-)-N,N'-DIALLYL-L-TARTRAMIDE

20

25



DBBDAT : (-)-O,O'-Di-tert-butylbenzoyl-N,N'-diallyl-L-tartramide



DADAT : (-)-O,O'-diacetyl-N,N'-diallyl-L-tartramide

- Selon un autre mode de réalisation
- 5 avantageux du réseau polymère conforme à l'invention, au moins une partie des unités homochirales du premier sélecteur et/ou du second sélecteur est transformée par réaction avec un agent de réticulation non chirale au moins bifonctionnel.
- 10 L'agent de réticulation au moins bifonctionnel est choisi dans le groupe comprenant notamment l'éthane dithiol, l'acide trithiocyanurique, le 1,6-hexanedithiol, le 1,2,6-hexanetriol-trithioglycolate, le 2,5-dimercapto-1,3,4-thiadiazole.
- 15 Selon un autre mode de réalisation avantageux dans le réseau polymère conforme à l'invention les unités homochirales d'au moins l'un des sélecteurs ne sont pas des dérivés de β -cyclodextrine.
- Ainsi, selon ce mode de réalisation particulier, le
- 20 réseau polymère peut comporter ou bien des unités d'un

dérivé bifonctionnel de β -cyclodextrine, ou bien des unités d'un dérivé trifonctionnel de β -cyclodextrine, mais non simultanément des unités d'un dérivé bifonctionnel et des unités d'un dérivé trifonctionnel de β -cyclodextrine.

5 L'invention concerne également un procédé de préparation du réseau polymère réticulé optiquement actif et qui est caractérisé en ce que:

- 10 a) on sélectionne au moins un premier sélecteur constitué par au moins une unité homochirale trifonctionnelle et un second sélecteur constitué par au moins une unité homochirale bifonctionnelle,
- b) éventuellement, on sélectionne au moins un agent de réticulation non chirale au moins bifonctionnel,
- 15 c) éventuellement, on fait réagir au moins une partie des unités homochirales du premier et/ou du deuxième sélecteur avec l'agent de réticulation ,
- d) on copolymérise les unités homochirales du premier sélecteur, avec les unités homochirales du second sélecteur éventuellement,
- 20 e) ou bien on homopolymérise au moins une partie des unités homochirales trifonctionnelles du premier, et on réticule les homopolymérisats obtenus avec les unités homochirales bifonctionnelles du second sélecteur, éventuellement en présence de la partie
- 25 restante des unités homochirales du premier sélecteur,

dans les étapes d) et e) les unités homochirales du premier sélecteur et/ou les unités homochirales du second sélecteur sont éventuellement

30 au moins partiellement transformées par réaction avec l'agent de réticulation.

Lorsque l'on souhaite utiliser un polymère optiquement actif de synthèse comme l'un des sélecteurs homochiraux, avant de mener l'opération de réticulation avec un ou plusieurs autres sélecteurs homochiraux, il est possible
5 d'utiliser toutes les techniques décrites dans l'ouvrage d'Eric SELEGNY intitulé "optically active polymers", intégré dans la série d'ouvrages "charged and reactive polymers" , volume 5, publié en 1979 par D. Reidel Publishing Company, Dortrecht, boîte postale 17, Hollande.

10 L'invention concerne également un matériau support optiquement actif, contenant le réseau polymère décrit ci-dessus.

Le matériau support optiquement actif conforme à l'invention contient au moins 0,1 à 100,0 % dudit réseau
15 polymère tridimensionnel optiquement actif. Le complément à 100% se présente en général sous forme de particules massives d'origine minérale, comme les oxydes de silicium, de titane, d'aluminium, les argiles ou d'origine organique, comme les polystyrènes, les alcools polyvinyliques, etc.

20 Les gels de silice sont les supports préférés lorsque l'on souhaite utiliser le matériau support final comme PSC pour la chromatographie énantiosélective.

Conformément à l'invention, le réseau polymère est ou bien lié chimiquement au support minéral ou organique, ou
25 bien déposé physiquement dans les pores du support, comme décrit dans les brevets cités dans l'art antérieur. Dans le premier cas, le support est préalablement fonctionnalisé par des fonctions capables de réagir et de créer des liaisons covalentes avec les sélecteurs fonctionnalisés du
30 réseau polymère .

L'invention concerne également l'utilisation d'un matériau support optiquement actif, pour retirer d'un

mélange d'au moins deux constituants, choisis dans le groupe comprenant les molécules organiques, minérales ou organo-minérales, au moins une partie de l'un de ces constituants. Il s'agit en fait d'une opération de
5 purification par simple mise en contact des différents constituants avec les matériaux supports, qui piègent des impuretés par exemple ou qui au contraire retiennent préférentiellement le constituant désiré. Les matériaux supports peuvent être également utilisés comme phase
10 stationnaire pour séparer les dits constituants par une méthode chromatographique.

Les procédés chromatographiques utilisent une simple colonne ou un système multicolonne selon la technique dite du lit mobile simulé.

15 L'invention concerne également l'utilisation d'un matériau support optiquement actif, pour retirer d'un mélange d'au moins deux énantiomères, choisis dans le groupe comprenant les molécules organiques chirales ou organo-minérales chirales, au moins une partie de l'un de
20 ces constituants, pour enrichir le mélange en l'une des molécules homochirales optiquement actives et obtenir ainsi l'un des énantiomères enrichi. Le procédé utilisé peut être une simple mise en contact dudit matériau support optiquement actif avec le mélange des énantiomères, l'un
25 des énantiomères étant préférentiellement adsorbé. L'opération d'enrichissement optique se fait par filtration du complexe [matériau support optiquement actif/énantiomère adsorbé]. Le complexe est ensuite détruit par mise en contact avec un liquide qui est un solvant dudit
30 énantiomère et qui a la propriété de supprimer l'interaction spécifique dudit énantiomère avec le matériau support optiquement actif. L'énantiomère désorbé est soit

non utilisé car non intéressant et dans ce cas c'est le premier filtrat qui est optiquement enrichi en l'énantiomère désiré, soit utilisé comme énantiomère optiquement enrichi.

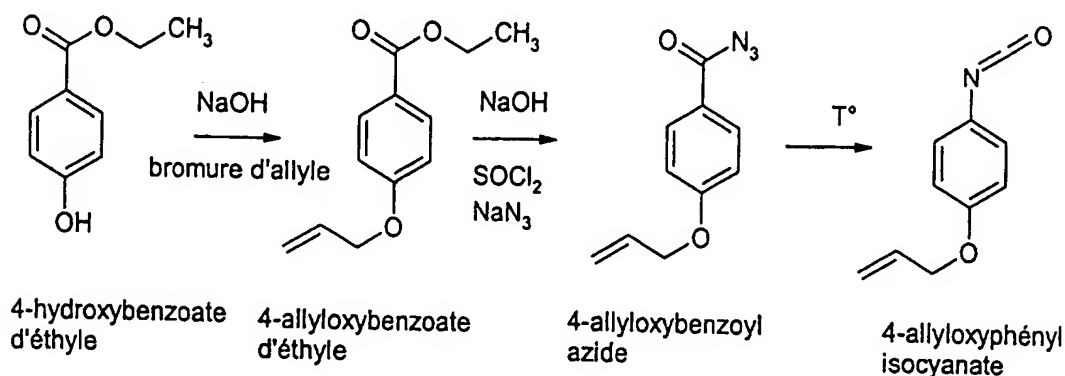
- 5 L'invention concerne également l'utilisation d'un matériau support optiquement actif comme phase stationnaire énantiosélective pour séparer des molécules optiquement actives par une méthode chromatographique. Cette technique est également intéressante comme méthode de production de
- 10 molécules homochirales optiquement ou énantiomériquement pures ou enrichies.

EXEMPLES :

1- Synthèse du sélecteur L(AOPC-DMPC) :

(a) Préparation de l'allyloxyphénylisocyanate (AOPC)

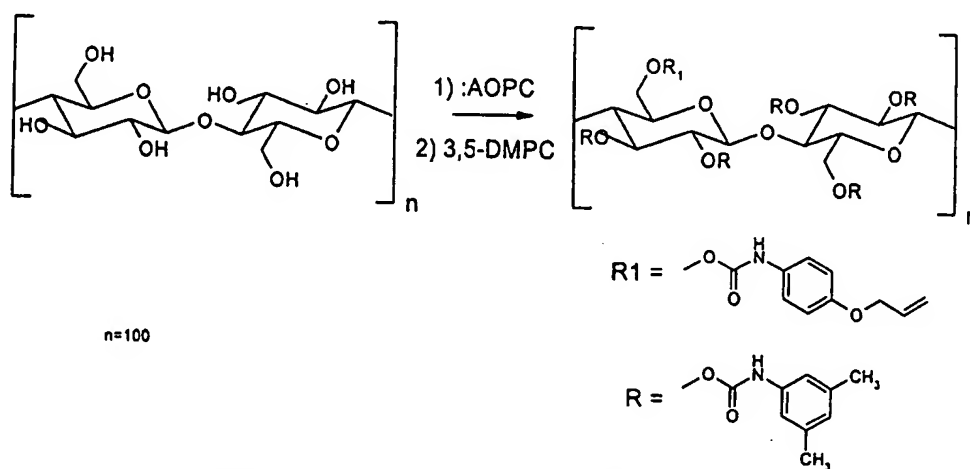
15



- La préparation de l'acide 4-allyloxybenzoïque, et de l'isocyanate correspondant, via les intermédiaires synthétiques de type chlorure d'acide et acyl azide, est
- 20 conduite selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 de la demande de brevet FR 97/03 076 ("préparation de l'acide parapent-4-énoxybenzoïque), en remplaçant le 5-bromo-1-pentène par le bromure d'allyle.

(b) Préparation d'une cellulose [6-(4-allyloxyphényl)uréthane, tris-2,3,6[3,5-diméthylphényl)uréthane] :

Dans un réacteur, on place 2,5 g de cellulose microcristalline (degré de polymérisation moyen n de 100), 75 ml de pyridine et 38 ml d'heptane. L'agitation et le chauffage à reflux permettent de déshydrater la cellulose par entraînement azéotropique. 1,35 g de 4-allyloxyphénylisocyanate (AOPC) préparé à l'étape (a) ci-dessus, sont additionnés et le milieu est porté à reflux 24 heures en présence de 0,05 g de 4-diméthylaminopyridine. 6,8g de 3,5-diméthylphénylisocyanate (3,5-DMPC) sont additionnés et le milieu est à nouveau porté 24 heures à reflux. La solution est refroidie puis coulée sur 100 ml de méthanol. Le précipité est lavé par 300 ml de méthanol puis séché sous vide à 50°C.

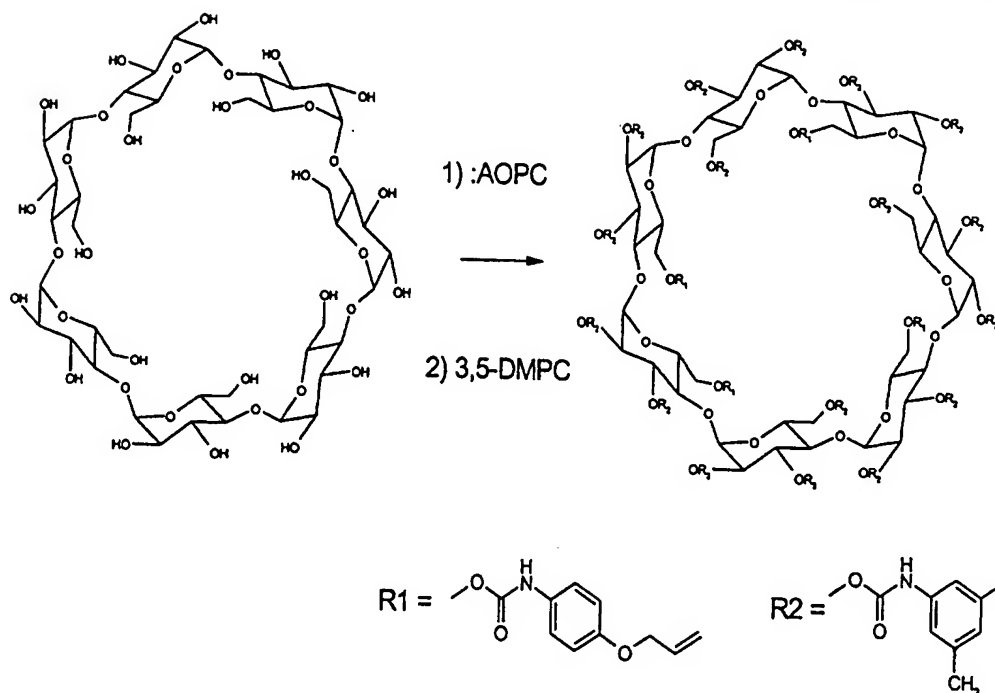


2- Synthèse du sélecteur L(AOPC) :

Préparation d'une cellulose [tris-2,3,6-(4-allyloxyphényl)uréthane] :

Dans un réacteur, on place 2,5 g de cellulose microcristalline (degré de polymérisation moyen n de 100), 75 ml de pyridine et 38 ml d'heptane. L'agitation et le

Schéma de synthèse du sélecteur T(AOPC-DMPC) :



4- Synthèse du sélecteur O,O'-ditertio-
 5 butylbenzoyl-L-diallyltartramide ou DBBDAT :

Le DBBDAT est synthétisé à partir du (-)-N,N'-diallyltartramide (DAT) commercial :

1 g de DAT sont mis en solution dans 25 ml de chlorure de méthylène. 1,72 g de chlorure de tertio-butylbenzoyl sont additionnés avec 1,2 ml de triéthylamine et le milieu est maintenu 24 heures entre 20 et 30°C. La phase chlorométhylénique est lavée par 3 fois 20 ml d'eau puis est évaporée à sec. Le solide est séché à 50°C sous vide.

15 Un contrôle de pureté par élution dans un éluant chloroforme/méthanol 90/10 sur plaque de chromatographie couche mince (gel de silice) indique une transformation totale de la matière première et la formation d'un produit unique. La masse récupérée est de 2,47 g.

5- synthèse de la PSC 9803/5601 : sélecteur L(AOPC-DMPC) réticulé avec DDT

0,82 g de sélecteur de l'exemple 1 ou L(AOPC-DMPC)
5 sont mis en solution avec 12 ml de tétrahydrofurane et 50 mg de (R,R)-1,4-dithiothréitol ou DDT. 4 g de silice 1000 Å (diamètre de pore), 5 µm (diamètre particule) sont mis en suspension dans la solution précédente.

100 ml d'heptane et 0,05 g d'AIBN (azo-bis
10 isobutyronitrile) sont additionnés lentement en 1 heure. La suspension est filtrée après avoir été portée 24 heures à reflux. Le solide est lavé par 100 ml d'éthanol puis séché à 50°C. Poids sec : 4,6 g.

15 6- synthèse de la PSC 9803/5301 : sélecteur L(AOPC-DMPC) réticulé avec DAT

0,82 g de sélecteur de l'exemple 1 ou L(AOPC-DMPC)
sont mis en solution avec 12 ml de tétrahydrofurane et 200 mg de (-)-N,N'-diallyl-L-tartramide ou DAT. 4 g de silice
20 1000 Å (diamètre de pore), 5 µm (diamètre particule) sont mis en suspension dans la solution précédente.

100 ml d'heptane et 0,05 g d'AIBN (azo-bis
isobutyronitrile) sont additionnés lentement en 1 heure. La suspension est filtrée après avoir été portée 24 heures à
25 reflux. Le solide est lavé par 100 ml d'éthanol puis séché à 50°C. Poids sec : 4,4 g.

7- synthèse de la PSC 9803/5901 : sélecteur L(AOPC-DMPC) réticulé avec DBBDAT

30 0,82 g de sélecteur de l'exemple 1 ou L(AOPC-DMPC) sont mis en solution avec 12 ml de tétrahydrofurane et 200 mg de (-)-O,O'-di-tertio-butylbenzoyl-N,N'-diallyl-L-

tartramide ou DBBDAT. 4 g de silice 1000 Å (diamètre de pore), 5 µm (diamètre particule) sont mis en suspension dans la solution précédente.

100 ml d'heptane et 0,05 g d'AIBN (azo-bis isobutyronitrile) sont additionnés lentement en 1 heure. La suspension est filtrée après avoir été portée 24 heures à reflux. Le solide est lavé par 100 ml d'éthanol puis séché à 50°C. Poids sec : 4,5 g.

10 8- synthèse de la PSC 9803/5701 : sélecteur L(AOPC-DMPC) réticulé avec T(AOPC-DMPC)

0,82 g de sélecteur de l'exemple 1 ou L(AOPC-DMPC) sont mis en solution avec 12 ml de tétrahydrofurane et 1,41 g de T(AOPC-DMPC) de l'exemple 3. 4 g de silice 1000 Å (diamètre de pore), 5 µm (diamètre particule) sont mis en suspension dans la solution précédente.

100 ml d'heptane et 0,05 g d'AIBN (azo-bis isobutyronitrile) sont additionnés lentement en 1 heure. La suspension est filtrée après avoir été portée 24 heures à reflux. Le solide est lavé par 100 ml d'éthanol puis séché à 50°C. Poids sec : 4,95 g.

9- synthèse de la PSC 9803/5801 : sélecteur L(AOPC-DMPC) réticulé avec T(AOPC-DMPC) et EDT (non chiral)

25 0,82 g de sélecteur de l'exemple 1 ou L(AOPC-DMPC) sont mis en solution avec 12 ml de tétrahydrofurane, 0,25 g d'éthane-dithiol ou EDT et 1,41 g de T(AOPC-DMPC) de l'exemple 3, 4 g de silice 1000 Å (diamètre de pore), 5 µm (diamètre particule) sont mis en suspension dans la solution précédente.

100 ml d'heptane et 0,05 g d'AIBN (azo-bis isobutyronitrile) sont additionnés lentement en 1 heure. La

suspension est filtrée après avoir été portée 24 heures à reflux. Le solide est lavé par 100 ml d'éthanol puis séché à 50°C. Poids sec : 5,12 g.

5 10- synthèse de la PSC 9803/6001 : sélecteur L(AOPC-DMPC) réticulé avec DADAT

0,82 g de sélecteur de l'exemple 1 ou L(AOPC-DMPC) sont mis en solution avec 12 ml de tétrahydrofurane et 102 mg de (-)-O,O'-diacétyl-N,N'-diallyl-L-tartramide, ou
10 DADAT. 4 g de silice 1000 Å (diamètre de pore), 5 µm (diamètre particule) sont mis en suspension dans la solution précédente.

100 ml d'heptane et 0,05 g d'AIBN (azo-bis isobutyronitrile) sont additionnés lentement en 1 heure. La
15 suspension est filtrée après avoir été portée 24 heures à reflux. Le solide est lavé par 100 ml d'éthanol puis séché à 50°C. Poids sec : 4,55 g.

20 11- synthèse de la PSC 9803/6001 : sélecteur T(AOPC-DMPC) réticulé avec le DAT

0,82 g de sélecteur de l'exemple 3 ou T(AOPC-DMPC) sont mis en solution avec 12 ml de tétrahydrofurane et 105 mg de (-)-N,N'-diallyl-L-tartramide ou DAT. 4 g de silice 1000 Å (diamètre de pore), 5 µm (diamètre particule) sont
25 mis en suspension dans la solution précédente.

100 ml d'heptane et 0,05 g d'AIBN (azo-bis isobutyronitrile) sont additionnés lentement en 1 heure. La suspension est filtrée après avoir été portée 24 heures à reflux. Le solide est lavé par 100 ml d'éthanol puis séché
30 à 50°C. Poids sec : 4,85 g.

12- synthèse de la PSC 0002/1001 : sélecteur
L(AOPC) réticulé avec DAT (6/1)*

0,60 g de sélecteur de l'exemple 2 ou L(AOPC) sont mis en solution avec 12 ml de tétrahydrofurane et 50 mg de (-)-
5 N,N'-diallyl-L-tartramide ou DAT, ce qui correspond à 1 mole de DAT mise en jeu pour 1 unité cellobiose de l'exemple 2 (6 double liaisons terminales), d'où le rapport 6/1.

4 g de silice 1000 Å (diamètre de pore), 5 µm (diamètre
10 particule) sont mis en suspension dans la solution précédente.

100 ml d'heptane et 0,05 g d'AIBN (azo-bis isobutyronitrile) sont additionnés lentement en 1 heure. La suspension est filtrée après avoir été portée 24 heures à
15 reflux. Le solide est lavé par 100 ml d'éthanol puis séché à 50°C. Poids sec : 4,51 g.

13- synthèse de la PSC 0002/0801 : sélecteur
L(AOPC) réticulé avec DAT (6/2)

20 0,60 g de sélecteur de l'exemple 2 ou L(AOPC) sont mis en solution avec 12 ml de tétrahydrofurane et 100 mg de (-)-N,N'-diallyl-L-tartramide ou DAT, ce qui correspond à 1 mole de DAT mise en jeu pour 2 unités cellobiose de l'exemple 2 (6 double liaisons terminales), d'où le rapport
25 6/2.

4 g de silice 1000 Å (diamètre de pore), 5 µm (diamètre particule) sont mis en suspension dans la solution précédente.

100 ml d'heptane et 0,05 g d'AIBN (azo-bis isobutyronitrile) sont additionnés lentement en 1 heure. La
30 suspension est filtrée après avoir été portée 24 heures à

reflux. Le solide est lavé par 100 ml d'éthanol puis séché à 50°C. Poids sec : 4,58 g.

14 - synthèse de la PSC 0002/0901 : sélecteur

5 L(AOPC) réticulé avec DAT (6/6)

0,60 g de sélecteur de l'exemple 2 ou L(AOPC) sont mis en solution avec 12 ml de tétrahydrofurane et 300 mg de (-)-N,N'-diallyl-L-tartramide ou DAT, ce qui correspond à 1 mole de DAT mise en jeu pour 6 unités cellobiose de l'exemple 2 (6 double liaisons terminales), d'où le rapport 6/6.

4 g de silice 1000 Å (diamètre de pore), 5 µm (diamètre particule) sont mis en suspension dans la solution précédente.

15 100 ml d'heptane et 0,05 g d'AIBN (azo-bis isobutyronitrile) sont additionnés lentement en 1 heure. La suspension est filtrée après avoir été portée 24 heures à reflux. Le solide est lavé par 100 ml d'éthanol puis séché à 50°C. Poids sec : 4,48 g. —

20

15 - synthèse de la PSC 0002/1101 : sélecteur

L(AOPC) réticulé avec DAT et DDT

0,60 g de sélecteur de l'exemple 2 ou L(AOPC) sont mis en solution avec 12 ml de tétrahydrofurane, 300 mg de (-)-N,N'-diallyl-L-tartramide ou DAT, et 404 mg de (R,R)-1,4-dithiothreitol ou DDT. 3 ml de pyridine sont également additionnés. 4 g de silice 1000 Å (diamètre de pore), 5 µm (diamètre particule) sont mis en suspension dans la solution précédente.

30 100 ml d'heptane et 0,05 g d'AIBN (azo-bis isobutyronitrile) sont additionnés lentement en 1 heure. La suspension est filtrée après avoir été portée 24 heures à

reflux. Le solide est lavé par 100 ml d'éthanol puis séché à 50°C. Poids sec : 4,40 g.

5 16-Procédure de remplissage des colonnes avec les différentes PSC synthétisées :

4 à 4, 5 g de l'une des PSC préparées aux exemples précédents sont mis en suspension dans 30 ml d'éthanol et sont mis sous pression de 500 bars d'éthanol par percolation (appareil de remplissage de colonnes) dans une
10 colonne HPLC inox de 250 x 4,6 mm.

17-Procédure de test d'énantiosélectivité :

Les différentes colonnes contenant les PSC sont conditionnées avec l'éluant utilisé pendant 1 heure avant
15 injection du produit racémique à séparer.

Les conditions chromatographiques sont les suivantes:

débit de phase mobile : 1 ml/mn ;

détection U.V. à 254 nm ;

échelle de densité optique : 0,1⁻;

20 injection d'une solution comprenant 1 mg du produit racémique à séparer donné ci-dessous dans 1ml d'éluant également donné ci-dessous.

| <u>Produit racémique à séparer</u> | <u>Eluant</u> |
|------------------------------------|---------------------------------|
| 25 | |
| TSO ou oxyde de trans-stilbène | heptane/isopropanol 90/10 |
| Flavanone | heptane/isopropanol 90/10 |
| Benzoïne | heptane/isopropanol 90/10 |
| Binaphtol | oxyde de diisopropyléther 100 % |

| | |
|--|--|
| Acide α -méthoxyphénylacétique | oxyde de diisopropyléther/ acide trifluoroacétique 99/1 |
| TFAE ou 2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)éthanol | chloroforme 100 % |

5

Les résultats des chromatographies sont donnés dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous.

Pour chaque mesure sont indiqués les temps de rétention t de chacun des énantiomères récupérés, ainsi que
10 le facteur de capacité k' , et le facteur de sélectivité α .

RETICULATION AVEC AGENTS HOMOCHIRAUX – tableau 1

| SELECTEURS | | | PSC N° | TSO | | | Flavanone | | | Benzoïne | | |
|---------------|-----|---------------|-----------|----------------|-----------------|------|----------------|-----------------|------|----------------|-----------------|------|
| 1 | 2 | 3 | | t ₂ | k' ₂ | α | t ₂ | k' ₂ | α | t ₂ | k' ₂ | α |
| L(AOPC-DMPC) | Ø | DDT | 9803/5601 | 4,30 | 0,43 | 1,36 | 5,40 | 0,80 | 1,23 | 7,08 | 1,36 | 1,34 |
| L(AOPC-DMPC) | Ø | DAT | 9803/5301 | 4,78 | 0,59 | 1,61 | 6,44 | 1,15 | 1,31 | 9,57 | 2,19 | 1,41 |
| L(AOPC-DMPC) | Ø | DBBDAT | 9803/5901 | 6,22 | 1,08 | 1,95 | 8,07 | 1,69 | 1,39 | 13,24 | 3,41 | 1,49 |
| L(AOPC-DMPC) | Ø | T (AOPC-DMPC) | 9803/5701 | 6,97 | 1,32 | 1,86 | 9,35 | 2,12 | 1,33 | 15,67 | 4,22 | 1,48 |
| L(AOPC-DMPC) | EDT | T (AOPC-DMPC) | 9803/5801 | 6,79 | 1,34 | 1,19 | 18,37 | 5,33 | 1,59 | 18,67 | 5,44 | 1,20 |
| L(AOPC-DMPC) | Ø | DADAT | 9803/6001 | 5,68 | 1,03 | 1,71 | 7,41 | 1,65 | 1,35 | 11,90 | 3,25 | 1,43 |
| T (AOPC-DMPC) | EDT | DAT | 0005/0601 | 5,19 | 0,79 | 1,17 | 12,19 | 3,20 | 1,42 | 14,53 | 4,01 | 1,00 |

EDT : Ethanedithiol DDT: (R,R)-dithiothréitol

DAT : N,N'-diallyltartramide

DBBDAT : Ditertio-butylbenzoyldiallyltartramide

DADAT : Diacétyldiallyltartramide T(AOPC-DMPC) : tétrakis-6-O-(4-allyloxyphénylcarbamate)tris-6-O-(3,5-diméthylphényl carbamate)heptakis 2,3-O-di-(3,5-diméthylphényl carbamate)-β-cyclodextrine
L(AOPC-DMPC) : cellulose [6-(4-allyloxyphényl)uréthane, tris-2,3,6[3,5-diméthylphényl)uréthane]

| SELECTEURS | | | PSC N° | Binaphtol | | | Acide α-methoxyphénylacétique | | | TFAE | | |
|--------------|-----|---------------|-----------|----------------|-----------------|------|-------------------------------|-----------------|------|----------------|-----------------|------|
| 1 | 2 | 3 | | t ₂ | k' ₂ | α | t ₂ | k' ₂ | α | t ₂ | k' ₂ | α |
| L(AOPC-DMPC) | Ø | DDT | 9803/5601 | 8,22 | 1,73 | 1,99 | 5,58 | 0,86 | 1,48 | 4,57 | 0,52 | 1,66 |
| L(AOPC-DMPC) | Ø | DAT | 9803/5301 | 15,33 | 4,11 | 2,36 | 7,63 | 1,54 | 1,54 | 5,13 | 0,83 | 2,03 |
| L(AOPC-DMPC) | Ø | DBBDAT | 9803/5901 | 22,83 | 6,61 | 1,79 | 12,44 | 3,14 | 1,37 | - | - | - |
| L(AOPC-DMPC) | Ø | T (AOPC-DMPC) | 9803/5701 | 23,88 | 6,96 | 1,97 | 13,74 | 3,58 | 1,36 | - | - | - |
| L(AOPC-DMPC) | EDT | T (AOPC-DMPC) | 9803/5801 | 25,25 | 7,41 | 1,44 | 15,98 | 4,32 | 1,13 | 7,72 | 1,76 | 1,93 |

RETICULATION AVEC AGENTS HOMOCHIRAUX – tableau 2

| SELECTEURS | | | PSC N° | TSO | | | Flavanone | | | Benzoïne | | |
|------------|---------|------------|-----------|----------------|-----------------|------|----------------|-----------------|------|----------------|-----------------|------|
| 1 | 2 | Proportion | | t ₂ | k' ₂ | α | t ₂ | k' ₂ | α | t ₂ | k' ₂ | α |
| L(AOPC) | DAT | 6/1 | 0002/1001 | 8,60 | 2,44 | 1,19 | 12,49 | 4,00 | 1,08 | 17,18 | 5,87 | 1,03 |
| L(AOPC) | DAT | 6/2 | 0002/0801 | 8,92 | 2,57 | 1,15 | 12,82 | 4,13 | 1,07 | 17,33 | 5,93 | 1,03 |
| L(AOPC) | DAT | 6/6 | 0002/0901 | 8,07 | 2,23 | 1,12 | 11,98 | 3,79 | 1,06 | 16,92 | 5,77 | 1,04 |
| L(AOPC) | DAT/DDT | 6/6 | 0002/1101 | 4,77 | 0,70 | 1,33 | 7,28 | 1,60 | 1,10 | 11,03 | 2,94 | 1,00 |
| | | | | | | | | | | | | 0 |

REVENDICATIONS

1. Réseau polymère tridimensionnel, optiquement
actif, réticulé, constitué par des unités homochirales d'un
5 premier sélecteur et par des unités homochirales d'au moins
un second sélecteur de structure différente du premier
sélecteur,
les unités homochirales du premier sélecteur étant au moins
trifonctionnelles et les unités homochirales du second
10 sélecteur étant au moins bifonctionnelles,
les unités homochirales étant reliées
chimiquement entre elles,
à l'exclusion du réseau polymère tridimensionnel
réticulé obtenu par amination réductrice du chitosane et de
15 la 2,3-dialdéhydo- β -cyclodextrine.

2. Réseau polymère selon la revendication 1,
caractérisé par le fait qu'au moins une partie des unités
homochirales du premier sélecteur et/ou du second sélecteur
20 est transformé par réaction avec un agent de réticulation
non chirale au moins bifonctionnel.

3. Réseau polymère selon la revendication 1 ou
la revendication 2, caractérisé par le fait que les unités
25 homochirales du premier ou du second sélecteur sont
choisies dans le groupe comprenant notamment le (R,R)-
dithiothréitol (DDT), l'acide tartrique ou ses dérivés,
tels que le N,N'-diallyltartramide (DAT), le ditertio-
butylbenzoyldiallyltartramide (DBBDAT), le
30 diacétyldiallyltartramide (DADAT), la cyclodextrine, en
particulier la β -cyclodextrine, ou ses dérivés tels que la
tétrakis-6-O-(4-allyloxyphénylcarbamate)tris-6-O-(3,5-

diméthylphényl carbamate)-heptakis- 2,3-O-di-(3,5-diméthylphényl carbamate)- β -cyclodextrine (T(AOPC-DMPC), la cellulose ou ses dérivés tels que la cellulose [6-(4-allyloxyphényl)uréthane, tris-2,3,6[3,5-diméthylphényl)-uréthane] (L(AOPC-DMPC)), le chitosan ou ses dérivés.

4. Réseau polymère selon l'une quelconque des revendications 2 à 3, caractérisé par le fait que l'agent de réticulation au moins bifonctionnel est choisi dans le groupe comprenant notamment l'éthanedithiol, l'acide trithiocyanurique, le 1,6-hexanedithiol, le 1,2,6-hexanetriol-trithioglycolate, le 2,5-dimercapto-1,3,4-thiadiazole.

5. Réseau polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lesquelles les unités homochirales d'au moins l'un des sélecteurs ne sont pas des dérivés de β -cyclodextrine,

6. Procédé de préparation d'un réseau polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que:

- a) on sélectionne au moins un premier sélecteur constitué par au moins une unité homochirale trifonctionnelle et un second sélecteur constitué par au moins une unité homochirale bifonctionnelle,
- b) éventuellement, on sélectionne au moins un agent de réticulation non chirale au moins bifonctionnel,
- c) éventuellement, on fait réagir au moins une partie des unités homochirales du premier et/ou du deuxième sélecteur avec l'agent de réticulation,

- d) on copolymérise les unités homochirales du premier sélecteur, avec les unités homochirales du second sélecteur éventuellement,
- 5 e) ou bien on homopolymérise au moins une partie des unités homochirales trifonctionnelles du premier, et on réticule les homopolymérisats obtenus avec les unités homochirales bifonctionnelles du second sélecteur, éventuellement en présence de la partie restante des unités homochirales du premier
- 10 sélecteur,
- dans les étapes d) et e) les unités homochirales du premier sélecteur et/ou les unités homochirales du second sélecteur étant éventuellement au moins partiellement transformées par réaction avec l'agent de réticulation.

15

7. Matériau support optiquement actif contenant un réseau polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou préparé selon le procédé de la revendication 6 et un support inerte, minéral ou organique,

20 ledit support se présentant de préférence sous forme de particules solides.

8. Matériau support selon la revendication 7, caractérisé par le fait qu'il contient au moins 0,1% en

25 poids du réseau polymère.

9. Matériau support selon la revendication 7 ou la revendication 8, caractérisé par le fait que le réseau polymère est lié chimiquement au support ou bien déposé sur

30 le support.

10. Utilisation d'un réseau polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou préparé selon la revendication 6, ou d'un matériau support optiquement actif selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, pour
5 retirer d'un mélange d'au moins deux constituants, choisis dans le groupe comprenant les molécules organiques, minérales ou organo-minérales, au moins une partie de l'un de ces constituants, ou pour séparer les dits constituants par une méthode chromatographique.

10

11. Utilisation d'un réseau polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou préparé selon la revendication 6, ou d'un matériau support optiquement actif selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, pour
15 retirer d'un mélange d'au moins deux énantiomères, choisis dans le groupe comprenant les molécules organiques chirales ou organo-minérales chirales, au moins une partie de l'un de ces constituants, pour enrichir le mélange en l'une des molécules homochirales optiquement actives et obtenir ainsi
20 l'un des énantiomères enrichi.

12. Utilisation d'un réseau polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou préparé selon la revendication 6, ou d'un matériau support optiquement actif
25 selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, pour séparer des molécules optiquement actives par une méthode chromatographique.

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS | | Revendication(s) concernée(s) | Classement attribué à l'invention par l'INPI |
|---|---|----------------------------------|---|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | | |
| X | MARTEL B ET AL: "PREPARATION AND SORPTION PROPERTIES OF A BETA-CYCLODEXTRIN-LINKED CHITOSAN DERIVATIVE" JOURNAL OF POLYMER SCIENCE, POLYMER CHEMISTRY EDITION, JOHN WILEY AND SONS. NEW YORK, US, vol. 39, no. 1, 2001, pages 169-176, XP001016030 ISSN: 0887-624X * page 170, colonne de droite, dernier alinéa - page 171, colonne de gauche, alinéa 1 * | 1-3,5,10 | B01J20/26 B01D15/08 C08B37/16 C08B3/00 C07C45/78 G01N30/48 |
| D,A | EP 0 985 682 A (INSTITUT FRANCAIS DU PETROLE) 15 mars 2000 (2000-03-15) | | |
| A | EP 0 656 333 A (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES) 7 juin 1995 (1995-06-07) | | |
| D,A | US 6 277 782 B1 (EKA NOBEL) 21 août 2001 (2001-08-21) | | |
| D,A | US 6 011 149 A (E. FRANCOIS) 4 janvier 2000 (2000-01-04) | | |
| | | | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) |
| | | | B01J B01D G01N |
| Date d'achèvement de la recherche | | Examineur | |
| 24 juin 2002 | | Hilgenga, K | |
| <p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arriére-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p> | | | |

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0112208 FA 609344**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 24-06-2002
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|----|------------------------|---|------------------------|
| EP 985682 | A | 15-03-2000 | FR 2784108 A1 | 07-04-2000 |
| | | | AU 4734599 A | 08-06-2000 |
| | | | EP 0985682 A1 | 15-03-2000 |
| | | | JP 2000086702 A | 28-03-2000 |
| | | | NO 994411 A | 13-03-2000 |
| | | | US 2001029282 A1 | 11-10-2001 |
| EP 656333 | A | 07-06-1995 | JP 3190206 B2 | 23-07-2001 |
| | | | JP 8059702 A | 05-03-1996 |
| | | | DE 69412973 D1 | 08-10-1998 |
| | | | DE 69412973 T2 | 14-01-1999 |
| | | | EP 0656333 A1 | 07-06-1995 |
| | | | KR 184294 B1 | 15-05-1999 |
| | | | US 5587467 A | 24-12-1996 |
| | | | CN 1111057 A , B | 01-11-1995 |
| | | | WO 9500463 A1 | 05-01-1995 |
| US 6277782 | B1 | 21-08-2001 | SE 500248 C2 | 24-05-1994 |
| | | | AT 168586 T | 15-08-1998 |
| | | | AU 5663594 A | 22-06-1994 |
| | | | BR 9307571 A | 15-06-1999 |
| | | | CA 2150712 A1 | 09-06-1994 |
| | | | CZ 9501398 A3 | 17-01-1996 |
| | | | DE 69319922 D1 | 27-08-1998 |
| | | | DE 69319922 T2 | 14-01-1999 |
| | | | DK 671975 T3 | 26-04-1999 |
| | | | EE 3093 B1 | 15-06-1998 |
| | | | EP 0671975 A1 | 20-09-1995 |
| | | | ES 2119999 T3 | 16-10-1998 |
| | | | FI 952652 A | 31-05-1995 |
| | | | HU 71094 A2 | 28-11-1995 |
| | | | JP 3212093 B2 | 25-09-2001 |
| | | | JP 8504127 T | 07-05-1996 |
| | | | NO 952202 A | 28-07-1995 |
| | | | PL 310054 A1 | 13-11-1995 |
| | | | RU 2121395 C1 | 10-11-1998 |
| | | | SE 9203646 A | 24-05-1994 |
| | | | WO 9412275 A1 | 09-06-1994 |
| | | | US 6333426 B1 | 25-12-2001 |
| US 6011149 | A | 04-01-2000 | AU 708454 B2 | 05-08-1999 |
| | | | AU 4941496 A | 23-09-1996 |
| | | | CA 2212057 A1 | 12-09-1996 |
| | | | CN 1177358 A | 25-03-1998 |
| | | | CZ 9702787 A3 | 12-11-1997 |
| | | | WO 9627615 A1 | 12-09-1996 |

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0112208 FA 609344**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 24-06-2002
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| US 6011149 A | EP | 0813546 A1 | 29-12-1997 |
| | FI | 973149 A | 04-09-1997 |
| | HU | 9802744 A2 | 29-03-1999 |
| | JP | 11509875 T | 31-08-1999 |
| | NO | 974092 A | 05-09-1997 |
| <hr/> | | | |

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0112208 FA 609344**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 24-06-2002
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| US 6011149 A | EP | 0813546 A1 | 29-12-1997 |
| | FI | 973149 A | 04-09-1997 |
| | HU | 9802744 A2 | 29-03-1999 |
| | JP | 11509875 T | 31-08-1999 |
| | NO | 974092 A | 05-09-1997 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.